

A SUGÁRKEZELÉS SZEREPE A HASNYÁLMIRIGY-DAGANAT KOMPLEX ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Hideghéty Katalin^{1,2}

(1) Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika

(2) ELI-ALPS Nonprofit Kft.

ÖSSZEFOGLALÁS: Intenzív kísérletes és klinikai kutatás folyik a hasnyálmirigy-rák onkológiai jelentősége miatt a rossz prognózis javítására, mely alapján az utóbbi években hatékonyabb szisztémás terápia bevezetése vált lehetővé. A sugárkezelés szerepe azonban a hasnyálmirigy-carcinoma multidiszciplináris kezelésében háttérbe szorult a korábbi egyszerűbb technikával, alacsony dózisu besugárzással végzett klinikai vizsgálatok eredményei nyomán. A műtét körüli ellátásban, a lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-rák esetében azonban az optimális sugárkezeléssel történő helyi kontroll javítására irányuló erőfeszítések rendkívül fontosak. A volumetrikus képalkotás, valamint a sugárterápiás tervezés és kivitelezés módszereinek közelmúltbeli fejlődése lehetővé tette a daganatok pontosabb, szelektívebb besugárzását a környező ép szövetek kímélése mellett. A képellenőrzött, valós idejű, képkövetett, intenzitásmodulált/forgó ívbesugárzással végzett sugárkezelés, illetve a sztereotaktikus test sugárterápia (SBRT) (sztereotaktikus ablatív sugárkezelés SABR) a lokálisan előrehaladott hasnyálmirigy-rák komplex kezelésének ígéretes modalitása. Ehhez szükséges volt, hogy a modern képalkotó technikák, így a speciális CT, az MR és a pozitronemissziós tomográfia (PETCT/PETMR) lehetővé tették az elsődleges tumor és az érintett nyirokregiók pontosabb meghatározását, kezelés alatti követését, a kezelési válasz értékelését és ehhez a kezelés adaptálását. Az utóbbi néhány évben biztató klinikai eredményeket közöltek, nagyobb adatbázis elemzésével is, azonban további jól tervezett randomizált klinikai vizsgálat szükséges a sugárkezelés értékének bizonyítására. Ebben az összefoglalásban a szerző felhívja a figyelmet e korszerű sugárkezelési technikákra, amelyek révén a sugárterápia, ez a hatékony, lokális, lokoregionális modalitás újra helyet kap a komplex kezelési stratégiában.

Kulcsszavak: hasnyálmirigy-carcinoma, sugárterápia, kemoradioterápia, sztereotaktikus ablatív sugárkezelés (SABR)

Hideghéty K: ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE COMPLEX MANAGEMENT OF PANCREATIC CANCER

SUMMARY: Intensive experimental and clinical research is carried out on the oncological significance of the pancreatic tumor to improve the prognosis, which has led to introduction of more effective systemic therapy in the recent years. However, the role of radiation therapy remained questionable in the multidisciplinary treatment of pancreatic carcinoma based on the results of clinical trials with low-dose irradiation, with a simpler delivery technique. However, efforts to improve local control with optimum radiotherapy is important both in perioperative setting and for locally advanced pancreatic cancer. Recent developments in volumetric imaging, radiotherapy planning and delivery allow selective irradiation of the tumor, while decreasing the dose to the surrounding normal tissues. Image guided, intensity modulated / volumetric arc irradiation, or stereotactic body radiation therapy (SBRT)/Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) are promising modalities in the complex treatment of locally advanced pancreatic cancer. Modern imaging techniques such as MRI and Positron Emission Tomography (PETCT / PETMR) enable the accurate determination of the primary tumor and the lymphatic regions involved, its follow-up during treatment, assessment of treatment response, and adaptation the treatment. Encouraging clinical results were published over the past few years, including analysis of large database, and these warrant to perform well-designed randomized clinical trials to prove the value of radiotherapy. In this summary, we draw the attention of colleagues to these advanced radiotherapy techniques, through which radiation therapy, an effective local, locoregional modality, reappears in the complex treatment strategy.

Keywords: pancreas cancer, chemo-radiotherapy, stereotactic ablative radiotherapy (SABR)

Magy Belorv Arch 2019; 72: 229–234.

A sugárkezelés szerepe a hasnyálmirigy-daganatok komplex ellátásában

A hasnyálmirigy-daganatok kezelésében a sugárterápia szerepe rendkívül ellentmondásos, még az elmúlt évtizedekben is onkoradiológiai szempontból rosszul tervezett (korszerűtlen technika, alacsony dózis, sugárbiológiailag kedvezőtlen séma) klinikai vizsgálati eredmények láttak napvilágot (GITSG, EORTC-40891, ESPAC-1), amelyek helytelen következtetésekre vezettek.^{1,2} Sokan a nagyarányú távoli áttétképzés miatt kérdőjelezzik meg az agresszív lokoregionális terápia szükségességét, aminek ellentmond, hogy a betegek 30%-ában a befolyásolhatatlan helyi tumornövekedés okozza az állapotromlást, és növeli a mortalitást.³⁻⁵ Kétségtelen, hogy a környező ép szövetek nagyfokú sugárérzékenysége (duodenum, máj, vesék, gerincvelő) a kevésbé sugárérzékeny hasnyálmirigy-adenocarcinomák irradiációjának sikerét jelentősen korlátozták, különösen a korábbi, kevésbé szelektív besugárzási technikák alkalmazása esetén. Az első minőségileg ellenőrzött, 3D konformális technikával, 50,4 Gy irradiációval, 451 beteget bevonó klinikai vizsgálat (RTOG-9704) bizonyította a komplex szekvenciális és szimultán kemoradioterápia (KRT) hatékonyságát (72% lokális kontroll, 17–20,5 hónap medián túlélés), nagyarányú kedvezőtlen prognosztikai faktor (+reszekció szél, N+) mellett.⁶ E jól tervezett vizsgálat eredményei ellenére egy 2013-ban megjelent metaanalízis szerzői nem javasolták az adjuváns kemoterápia mellett kemoirradiáció végzését, a sugárkezelés kombinációját gemcitabinnal pedig a jelentős hematológiai mellékhatások miatt kontraindikálták.⁷ További, nagyszámú beteg (>7000) adatainak illesztett pár elemzésen alapuló feldolgozása azonban az adjuváns KRT túlélési előnyét igazolta a szoros obszervációval, illetve a kemoterápiával⁸ szemben, különösen az R1-reszekción átesett és nyirokcsomó-pozitív esetekben. Ezek, és további nagyszámú klinikai vizsgálat⁷⁻⁹ alapján a korszerű technikával végzett 5FU bázisú adjuváns kemoradioterápia nagy kockázatú esetekben a nemzetközi ajánlások részévé vált.

Számos klinikai tanulmány vizsgálta a neoadjuváns KRT szerepét reszekálabilis, illetve a reszekabilitás szempontjából határesetnek tekinthető tumorkiterjedés esetén önmagában, illetve szekvenciális kemoterápiával kombinálva, növekvő mennyiségű bizonyítékot szolgáltatva a műtét előtti kezelés előnyéről.¹⁰⁻¹² Egy átfogó metaanalízis alapján megállapítható, hogy a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést.¹³ Egy mostanában közzétett multicentrikus vizsgálatban reszekabilitás határán lévő hasnyálmirigy-adenocarcinoma esetén a preoperatív FOLFIRINOX kemoterápiát követő KRT nagyszámú R0-reszekciót eredményezett, és jelentősen növelte a medián betegségmentes és teljes túlélést.^{14,15} Az utóbbi években bevezetett, a szervek mozgását követő, forgó ív besugárzási technika lehetővé teszi a tumor körüli ép szövetek kímélete mellett a tumor lényegesen hatékonyabb irradiációját, kevés frakcióban na-

gyobb frakciódózissal. A 2-3 hét alatt végzett SABR kombinálható kemoterápeutikumokkal. A kifejezetten kedvező terápiás indexű sugárkezelési módszerek közül a csak speciális centrumokban hozzáférhető intraoperatív sugárterápia és hadronterápia mellett az SBRT/SABR technika széles körű elérhetősége folytán egyre fontosabb szerepet tölt be a hasnyálmirigy-daganatok komplex terápiájában.¹⁶⁻¹⁹

Mindezek alapján KRT végzése szóba jön operábilis pancreasfejtumorok vagy a műthetőség határán lévő daganatok neoadjuváns kezelésében, szekvenciális kemoterápiával kombinálva, ugyanígy inoperábilis esetben műthetővé tétel céljából, műtét után R1-reszekció esetén, adjuváns kezelés részeként, végül lokoregionálisan előrehaladott és metasztatikus tumorok palliatív ellátásában. A különböző kezelési módzatok sorrendjének meghatározása és optimalizálása szempontjából nagy jelentőségű az interdiszciplináris megbeszélés, mivel sok kérdésben még nem áll rendelkezésre egyértelmű tudományos bizonyíték az adott helyzetben legjobb túlélést eredményező kezelés választására. Ugyanilyen fontos, hogy minél több beteg kezelése jól tervezett klinikai vizsgálat keretében történjen.

A sugárkezelés, kemoradioterápia hatásmechanizmusa

A sugárkezelés a tumorra irányított energiaátadás, amelyet ionizáló sugárforrással (radioaktív izotóp vagy gyorsítóval előállított sugárnyaláb) végzünk. A standard ftonsugárzás mellett a klinikai-kórházi környezetbe integrált részecskegyorsítók terjedésével egyre nagyobb számú beteg kezelése válik lehetővé nagy szelektivitású töltött magrészekekkel, illetve a kedvező dóziseloszláson túl lényegesen nagyobb (2–4-szeres) biológiai hatású gyorsított ionokkal. A sugárhatás függ a besugárzás paramétereitől (sugárminőség, dózis, frakcionálás), valamint az adott szövet proliferációjától, azaz a szaporodási ciklusban levő (G2 és M fázisban a legnagyobb a sugárérzékenység) sejtek számától, a sejtek repairkapacitásától, oxigenizáltságától és molekuláris összetételük által meghatározott érzékenységétől. A biológiai hatást a mikroszkópos tényezőkön kívül a szervezet egészének és az egyes szerveknek az állapota, kora, működése, illetve külső tényezők, gyógyszerek befolyásolják. Pancreasdaganatok esetén a szekvenciális és ún. concomitans (kísérő)/szimultán, azaz a sugárkezelés alatti kemoterápia a standard kezelés része. A sugárkezelés és kemoterápia együttes alkalmazása meghaladja a két módozat egyszerű összeadódásából származó eredményességet, eltérő toxicitásprofil mellett. Ezt a supraadditív hatást különböző molekuláris mechanizmusok hozzák létre. Így a sugárzás DNS-károsító hatását fokozhatják a DNS-be beépült gyógyszerek [pl. halogenizált pirimidinek (5FU)], vagy a repairmechanizmusok gátlása (nukleozidanalogok, pl. gemcitabin), illetve a tumorsejtek szaporodási ciklusának szinkronizálása révén, a

rezisztens S fázisban lévő sejtek számának csökkentésével (S fázisban apoptózist indukáló gemcitabin). A sejtpusztító hatásra bekövetkező felgyorsult sejtszaporodást, az akcelerált repopulációt csökkentheti olyan citosztatikum párhuzamos adása, amely elsősorban a gyorsan proliferáló sejtekre hat. Az utóbbi években a molekuláris biológia eredményei, a kemo-, illetve radiorezisztencia molekuláris mechanizmusainak vizsgálatával utat nyitottak molekulárisan célzott vegyületek (epidermal growth factor receptor, DNS-repair-, angiogenesis-, ciklooxigenáz-2-gátló és apoptózisindukáló, check-point-gátló immunterápiás szerek) és a sugárkezelés nagyságrendekkel hatékonyabb kombinációjának kidolgozására. Pancreascarcinoma kezelésében még ezek a kombinációk kísérletes fázisban vannak, nem érték el a klinikai alkalmazhatóságot.

Sugárkezelési technikák

Intraoperatív besugárzás

A laparotomia során látótérbe kerülő daganat, illetve annak eltávolítása után a tumorágy irradiációja történhet elektron-, alacsony energiájú fotonbesugárzással vagy a tumorba/tumorágyba juttatott kicsiny radioaktív (ionizáló sugárzást kibocsátó) sugárforrásokkal (tumorágy-közelterápia nagy dózisteljesítményű utántöltő készülékkel, illetve ^{125}I kis dózisteljesítményű (a megfelelő dózist napok, hetek alatt leadó, majd radioaktivitását elvesztő) tühegynyi sugárforrásokkal (seed), amelyek később inaktív formában a betegben maradnak.^{20–23} Az intraoperatív/interstitialis besugárzás hátránya a módszer invazivitása és nagy kivitelezési gyakorlat szükségessége, előnye a beavatkozás rövid időtartama és nagyfokú szelektivitása. Történhet teljes reszekció után a tumorágyra, vagy a sebészi feltárás során elérhető (interstitialisan tűzdelhető vagy néhány cm-es mélységig megfelelő elektronnyalábbal beállítható) tumorra. A nyitott műtét során a környező szervek távol tartása is lehetővé válik. Az IORT dózisa 15–20 Gy. Az egyetlen, még az 1980-as évek elején végezett prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatban a lokális kontroll szempontjából jelentős előny mutatkozott.²³ Az IORT-ot elemző szakirodalomban nagyrészt egy központ kezelési adatait dolgozták fel retrospektíven. Az adjuváns IORT-ot és a besugárzás nélküli műtétet összehasonlító közlemények egybehangzón a helyi kontroll szignifikáns javulását mutatják. Egyes szerzők szerint a lokális recidívák aránya 56%-ról 27%-ra ($p < 0,01$) csökkenthető az IORT alkalmazásával.²³ Ugyankor 83 adjuváns kemoterápiát és sugárterápiát is kapott betegben a lokoregionális kiújulás IORT hozzáadásával (23% az IORT-tal szemben és 39%-kal IORT nélkül; $p = 0,19$) nem ért el szignifikáns csökkenést.²² Az intraoperatív besugárzás speciális technikai feltételekhez kötött, így elérhetősége speciálisan felszerelt központokra korlátozódik. Ez az egyik fő oka annak, hogy értékét nem sikerült meggyőzően bi-

zonyítani, ezért a hasnyálmirigy-tumorerkeztetésében a percutan teleterápia játszik döntő szerepet.

Külső besugárzási technikák

3D konformális besugárzás (3DCRT)

A céltérfogat-követő dóziseloszlás a 3D konformális sugárkezelés, amely CT-alapú tervezéssel a szeletenként berajzolt céltérfogathoz minden irányból igazított mezőkkel végezhető el. Speciális 3DCRT tervezéssel nonkoplanáris technikával az IMRT-t megközelítő kedvező dóziseloszlás érhető el.²⁴

Intenzitásmodulált sugárkezelés (IMRT)

IMRT során az egyes mezők alakja nemcsak két dimenzióban igazítható a céltérfogathoz, hanem a mezők kis térfogategységeinek optimális intenzitása is meghatározható. Ennek kivitelezésére különböző technikai megoldásokat [dinamikus intenzitásmoduláció, tomoterápia, robotikus ceruzanyaláb (cyber knife), volumetrikus forgó ív terápia, sztereotaktikus test besugárzás] fejlesztettek.

Képvezérelt sugárkezelés (image guided IGRT)

A szelektív besugárzási technikák szükségessé tették a tökéletesen pontos kivitelezést, amelyet nehezít a betegek napi repozicionálási pontatlansága, a céltérfogat belső elmozdulása, alak- és térfogatváltozása. Ezért a gyorsítónál a besugárzási helyzetben különböző képalkotással (UH, CT, cone beam CT, beépített kV röntgen, a betegbe juttatott jelölőanyagok) mód nyílt a céltérfogat helyzetének ellenőrzésére és szükség esetén automatikus korrekciójára. Ezt képvezérelt sugárkezelésnek (image guided radiotherapy, IGRT) nevezzük. A képellenőrzés történhet a napi sugárkezelések előtt, illetve végig a sugárkezelés alatt, folyamatos céltérfogatmozgás-követéssel és automatikus terv- vagy pozíciókorrekcióval. Mindezen módszerek segítségével a hasnyálmirigy-daganatok kisebb biztonsági margóval kezelhetők, ezáltal az ép szövet sugárterhelése jelentősen csökken. Ezen fejlett technikák nyitottak utat az agyi sztereotaxia megnevezésből kiindulva a sztereotaxiás testi sugárkezelésnek (stereotactic body radiotherapy, SBRT) nevezett irradiációhoz. A frakcionált sugárkezelés, különösen a konvencionálisan frakcionált (1,8–2 Gy/fr) során módosulhat a beteg anatómiája, változhat a tumor mérete és alakja. Az 50,4–56 Gy összdózisú sugárkezelés alatti változások követése és az ennek megfelelően a sugárkezelési terv adaptálása még pontosabbá teszi a szelektív irradiációt, így megvalósul a képvezérelt, adaptált sugárkezelés (IGART). A szuperszelektív, mozgáskövető besugárzás lényeges frakciódózis-emelést tesz lehetővé (5–10–25 Gy), amelynek sugárbiológiai értékelése és optimalizása még intenzív kutatás alatt áll.^{16–19}

Hadronkezelés az atommagrészcsekkkel, illetve ionokkal (protonok, neutronok, pi-mezonok, H^{12} , Ne^{10} , C^6 , O^8 , Ar^{18}) végzett besugárzás. Előállításuk ún. részecskegyorsítóval, ciklotronnal vagy szinkrotronnal történik. A töltött atomi részecskék jellegzetes dózisleadása tette ésszerűvé alkalmazásukat az onkoradiológiában. A részecskék a testbe belépve először kevés energiát adnak le, majd (energiájuktól függően) egy bizonyos mélységben hirtelen leadják az összes energiát. Ez a csúcspont (a mélydózis-görbe kiemelkedése: Bragg-peak) szubmilliméteres pontossággal tervezhető, szélesíthető. A konvencionális sugárkezeléshez képest nagyobb fizikai szelektivitásuk (pl. protonok, pi-mezonok) és nagyobb biológiai hatékonyságuk (különösen az ionterápia) miatt vezették be ezeket a nagy ráfordítást (építési, fenntartási, működtetési költségek, munkaigényes kezelés) igénylő sugárminőségeket. Gyakorlati előnyük a kevesebb mezőből végezhető igen nagy pontosságú besugárzás, amely a tumort környező ép szövetek nagyfokú kíméletét, és így a terápiás index jelentős növelését teszi lehetővé. Jelenleg világszerte 55 centrumban (proton és 6 nehézion-centrum) több mint 150 000 beteg sugárkezelését végezték protonnal, illetve szénionnal számos tumortípusban. Így a klasszikus indikációk: uveális melanoma, agyalapi, agyi, gyermekkori malignomák mellett a prostata, nyelőcső, tüdő és a hasnyálmirigy daganataiban is bevezették a szuperszelektív hatékony irradiációs módszert. A hadronterápiás kapacitás növekedésével várható pancreascarcinómában is nagyobb számú proton-, illetve szénionkezelés végzése önmagában, fotonkezeléssel és kemoterápiával kombinálva. A szakirodalomban számos in sziliko tanulmány bizonyítja a lényegesen kedvezőbb dóziseloszlást a legkorszerűbb fotontechnikákhoz képest, mind neoadjuváns kezelésként,²⁵ mind irrezekábilis tumorok besugárzására.²⁶ Hasnyálmirigy-daganat dózistervezési összehasonlítása alapján a szerzők a tumorban nagyobb dózis leadásának, hipofrakcionálásnak a lehetőségét vetik fel hadronterápiával, a mellékhatások, szövődmények valószínűségének növekedése nélkül. Széles körű klinikai vizsgálatok eredményeiről még nem számolhatunk be, hiszen kevés speciális centrum állt rendelkezésre. Az utóbbi évek részecskegyorsító fejlesztései lehetővé tették azonban aktívan szkennelhető nyalábbal működő, korszerű hadronközpontok telepítését kórházi környezetben. Egy-egy nagyobb centrum számolt be eddig a hasnyálmirigy-rák protonkezelésének I., I./II. fázisú klinikai vizsgálati eredményeiről: a bostoni Massachusetts General Hospital, a Floridai Egyetem és a Hyogo Ion Beam Center. Ez utóbbi centrumban egy nagyon agresszív kombinált sémának először a hatékonyságáról, később magas szövődmenyarányáról számoltak be.²⁷ A két amarikai kutatócsoport capecitabinnal potenciózott KRT-t végzett neoadjuvánsan, marginálisan vagy egyáltalán nem reszekálható esetekben igen biztató

eredményekkel, minimális toxicitás mellett.²⁸ Nichols és munkatársai pedig a gyomor és vékonybél dózisterhelésének jelentős csökkenéséről és klinikailag is jobban tolerált adjuváns KRT-ről (capecitabin-proton) számoltak be 22 beteg klinikai értékelése alapján.²⁹ A pancreas-adenocarcinoma szénionkezelési eredményeiről japán multicentrikus vizsgálat alapján³⁰

3D konformális besugárzás folyamatai

Bármilyen szelektív vagy szuperszelektív besugárzási eljárást alkalmazunk, az optimális irradiációhoz meghatározott folyamatok sora vezet, és a kezelés kimenetelét döntően befolyásolja a folyamatrendszer egésze és egyes részeinek minősége. Rendkívül fontos a megfelelő egyéni pozicionálás, immobilizáció, a belső szervmozgás csökkentésére kiegészítő eszköz (pl. epigastriális kompresszor lap) alkalmazása. A multimodális diagnosztikus képalkotás (CT, PETCT, MRI) a tumor, a tumor és környezete megítélését, a céltérfogat meghatározását pontosítja. Hipofrakcionált képvezérelt, illetve sztereotaktikus besugárzáshoz egyes esetekben 3-4 aranymarker beültetése szükséges a céltérfogat mozgáskövetése céljából. Ez invazív, képvezérelt beavatkozás, amely után hetekig várni kell a tervezéssel, hogy a markerek stabilan beágyazódjanak a szövetekbe. A tumor és a rizikószervek mozgásának előzetes és kezelés alatti detektálása, követése elengedhetetlen a pontos besugárzáshoz, mert a hasnyálmirigy-tumor helyzete jelentősen változhat másodpercek, percek, órák alatt az egyes szervek teltségi állapotának változása, belső mozgása (perisztaltika, légzőmozgás) következtében. Nagyobb frakciódózisok esetén az előkészítés során elengedhetetlen a kezelési pozícióban, egyedi beintegrálással végzett 4D CT. Kiegészítésként továbbá jól alkalmazható Cine MRI a tumor mozgáselemzéséhez. A besugárzástervezési képalkotások után célszerű minden modalitást figyelembe venni, a mozgásfázisonkénti, minden képszeleten történő tumor- és rizikószervek kontúrok berajzolásához. A mozgás mértékétől, a légzésmintázattól, a beteg-együttműködéstől és a dozimetriai eredményektől függően kell eldönteni, hogy a kezelés a tumor potenciális helyváltozását magába foglaló, nagyobb céltérfogatban, vagy légzéskapuzással történjen. A kivitelezés során minden frakció alkalmával a kezelőasztalhoz integrált 4D cone-beam CT (CBCT-) vel történik a kezelésverifikáció. Kezelés közben a tumor helyzete kilovoltos (kV) képi verifikációval követhető.

Következtetések

Ez az áttekintés meggyőző bizonyítékokkal szolgál arra, hogy a modern sugárterápiás technikák egyénre szabott, nagy pontosságú besugárzást tesznek lehetővé, amely lényegesen hatékonyabb és a mellékhatások, szövődmények aránya is jelentősen csökkent. A kemoradioterápia tehát fontos pillére a hasnyálmirigy-rák

multimodális kezelésének, hozzájárulva az R0 reszekciók növeléséhez, a műtethetség, a helyi tumormenteség eléréséhez, fenntartásához, illetve előrehaladott daganat esetén a tünetek enyhítéséhez, az életminőség javításához.

A kemoradioterápia sikerességét a betegvezetés, preventív-szupportív ellátás legalább olyan mértékben befolyásolja, mint maga a kezelési séma, a besugárzási technika.

Irodalom

1. **Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T és mtsai:** Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. Phase III trial of the EORTC GITCCG. *Ann Surg* 1999; **230**: 776–784.
2. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H és mtsai, European Study Group for Pancreatic Cancer:** A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 2004; **350**: 1200–1210.
3. **Iacobuzio-Donahue CA, Fu B és mtsai:** DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1806–1813.
4. **Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR és mtsai:** A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 1166–1171.
5. **Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA és mtsai:** Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 801–808.
6. **Regine WF, Winter KA, Abrams R és mtsai:** Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 1319–1326.
7. **Liao WC, Chien KL, Lin YL és mtsai:** Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 1095–1103.
8. **Rutter CE, Park HS, Corso CD és mtsai:** Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; **121**: 4141–4149.
9. **Yegya-Raman N, Shah MM, Grandhi és mtsai:** Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Pancreat Cancer*. 2018 Aug; 1. doi: 10.21037/apc.2018.07.05.
10. **Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater és mtsai:** Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; **14**: 317–326.
11. **Patel, M, Hoffe, S, Malafa és mtsai:** Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; **104**: 155–161.
12. **Shaib, WL, Hawk, N, Cassidy és mtsai:** A phase 1 study of stereotactic body radiation therapy dose escalation for borderline resectable pancreatic cancer after modified FOLFIRINOX (NCT01446458). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **96**: 296–303.
13. **Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG és mtsai:** Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; **105**: 946–958.
14. **Murphy JE, Wo JY, Ryan DP és mtsai:** Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 963–969.
15. **Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V és mtsai:** How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 109–117.
16. **Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M és mtsai:** Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: e615–e622.
17. **Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C és mtsai:** Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 181–188.
18. **Su T-S, Liang P, Lu H-Z és mtsai:** Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 8156–8162.
19. **Zhong J, Patel K, Switchenko J és mtsai:** Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017; **123**: 3486–3493.
20. **Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A és mtsai:** Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: a multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. *Arch Surg* 2001; **136**: 343–347.
21. **Ogawa K, Karasawa K, Ito Y és mtsai:** Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 734–742.
22. **Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S és mtsai:** Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecanermedicallscience* 2017; **11**: 750.
23. **Zerbi A, Fossati V, Parolini D és mtsai:** Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994; **73**: 2930–2935.
24. **Sebestyén Z, Kovács P, Gulybán Á és mtsai:** Konkiss: conformal kidneys sparing 3D noncoplanar radiotherapy treatment for pancreatic cancer as an alternative to IMRT. *Med Dosim* 2011; **36**: 35–40. doi: 10.1016/j.meddos.2009.11.001.
25. **Lee RY, Nichols RC, Huh SN és mtsai:** Proton therapy may allow for comprehensive elective nodal coverage for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for localized pancreatic head cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; **4**: 374–379.
26. **Ding X, Dionisi F, Tang S és mtsai:** A comprehensive dosimetric study of pancreatic cancer treatment using three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), intensity-modulated

- ted radiation therapy (IMRT), volumetric-modulated radiation therapy (VMAT), and passive-scattering and modulated-scanning proton therapy (PT) *Med Dosim* 2014; **39**: 139–145.
27. **Takatori K, Terashima K, Yoshida R és mtsai:** Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2014; **49**: 1074–1080.
28. **Nichols RS, Morris CG és mtsai:** Proton Therapy and Concomitant Capecitabine for Non-Metastatic Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Int J Particle Ther* 2014; **1**: 692–701.
29. **Nichols RC, George TJ, Zaiden RA és mtsai:** Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol.* 2013; **52**: 498–505.
30. **Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M és mtsai:** Multi-institutional Study of Carbon-ion Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; **101**: 1212–1221.

Levelezési cím: Dr. Hideghéty Katalin
Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika
6720 Szeged, Korányi Fásor 12.
e-mail: katalin.hideghety@gmail.com